

## ⑫ 特 許 公 報 (B 2)

昭61-42219

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>

G 01 N 21/35  
A 61 B 10/00  
G 01 N 33/497  
33/58

識別記号

庁内整理番号

Z-7458-2G  
7033-4C  
8305-2G  
8305-2G

⑭公告 昭和61年(1986)9月19日

発明の数 1 (全3頁)

⑮発明の名称 重炭酸ガス分析測定装置

⑯特 願 昭51-116563

⑰公 開 昭53-42889

⑱出 願 昭51(1976)9月30日

⑲昭53(1978)4月18日

⑳発 明 者 宮 崎 直 保谷市住吉町3丁目18番5号  
㉑発 明 者 木 村 茂 行 日野市西平山5丁目16番10号  
㉒発 明 者 国 分 信 彦 東村山市美澄町1丁目2471番地  
㉓出 願 人 日本分光工業株式会社 八王子市石川町2967-5番地  
㉔代 理 人 弁理士 丸山 幸雄  
審 査 官 菅 野 芳 男

1

2

## ⑳特許請求の範囲

1 測定試料を導入して、該試料の光源からの光の吸収を測定する試料セルと、該試料セルを透過した光源からの光を分光する手段と、分光された光の強度を検出する検出器とを備えたガス分析装置において、

$^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の赤外波長領域での吸収が等しくなるような異なる波長に、試料セルを透過した光を分光手段により分光し、分光した光を検出器にて検出し、 $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の吸収の比を測定記録することを特徴とする重炭酸ガス分析測定装置。

2 分光手段により分光された $^{12}\text{CO}_2$ の吸収に対応する波長の光と、 $^{13}\text{CO}_2$ の吸収に対応する波長の光とをチョッパにより交互に断続させて検出器に導入し、 $^{12}\text{CO}_2$ の吸収に対応する波長の光による検出器からの出力を一定値に制御することにより、 $^{13}\text{CO}_2$ の吸収の時間的变化を測定することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の装置。

## 発明の詳細な説明

本発明は吸光分析により高精度で生体代謝機能を測定する方法に関するもので、特に $^{13}\text{C}$ をラベルした化合物を投与して生体内代謝により呼気中に生ずる $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の比を測定する生体代謝機能の測定方法において、自然界存在比の $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の赤外吸収量が等しくなる波数にて両者

の吸収強度を測定し、その比を記録することを特徴とする生体代謝機能の測定方法に関するものである。

従来、放射性同位体である $^{14}\text{C}$ をラベルした化合物を用いてその化合物の生体内代謝をシンチレーションカウンタにより測定していたが、放射性同位体の取り扱い、さらに生体への影響などにより、他の測定法が望まれていた。このような情勢の中、最近安定同位体の利用が注目され、 $^{13}\text{C}$ をラベルした化合物を投与して生体内代謝により呼気中に生ずる $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の比を質量分析により求め、これによつて代謝機能を測定することが行なわれるようになったが、真空系を用いることによる装置の取り扱い、保守の困難性、あるいは高価格という欠点により安易に使用できない問題があつた。

従つて本発明の目的はこのような問題を解消することである。

即ち、本発明は吸光分析により生体内の代謝機能を測定しようとするものであり、 $^{13}\text{C}$ をラベルした化合物を投与して生体内代謝により呼気中に生ずる $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の比を測定する生体内代謝機能の測定方法において、自然界存在比の $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の赤外吸収量が等しくなる波数にて両者の吸収強度を測定し、その比を記録することを特徴とする生体内代謝機能の測定方法を提供するも

3

のである。

本発明において測定波数を限定した理由は高精度測定を可能とするためである。即ち、二酸化炭素は赤外領域に吸収を持ち、第1図に示す如く $^{12}\text{CO}_2$ と $^{13}\text{CO}_2$ では中心波数で約 $60\text{cm}^{-1}$ の吸収帯シフトが生ずるが、その測定波数を例えば $^{12}\text{CO}_2$ について $2340\text{cm}^{-1}$ 、 $^{13}\text{CO}_2$ について $2270\text{cm}^{-1}$ というように選択すると、 $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ が自然界比( $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2 = 1.108\%$ )で存在した場合第1図の吸収スペクトルに示すように著しく $^{13}\text{CO}_2$ が小さくなってしまい $^{12}\text{CO}_2$ と $^{13}\text{CO}_2$ の吸収強度比をそのまま測定することはできないからである。従つて、本発明においてはこのような問題を避けるために $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の吸収強度が等しくなるような波数、例えば $^{13}\text{CO}_2$ については $2270\text{cm}^{-1}$ 付近、 $^{12}\text{CO}_2$ については $2390\text{cm}^{-1}$ 及び $668\text{cm}^{-1}$ (図示せず)付近の波数にその測定波数が限定される。

従つて、本発明の場合、 $^{13}\text{CO}_2$ をラベルした化合物が投与されていない限り、 $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の吸収強度比は1であり、投与された化合物が代謝されるにつれ増加する吸収強度比が正確にとらえられる。

第2図は本発明の方法を実施するための装置の光学系の一例を示すものであり、 $^{13}\text{C}$ をラベルした化合物を生体内で代謝させ、代謝された呼気が吸収セル1内に導かれる。光源2からの光はこの吸収セル1内を通過することにより $^{12}\text{CO}_2$ 及び $^{13}\text{CO}_2$ の吸収を受け、入口スリット3を経て凹面回折格子4に入射し、出口スリット5、5'に集光される。この波数走査は凹面回折格子によらず平面回折格子を使用して行なうこともできる。出口スリット位置は前述のように例えば $^{13}\text{CO}_2$ について $2270\text{cm}^{-1}$ 付近、 $^{12}\text{CO}_2$ については $2390\text{cm}^{-1}$ 付近に設定するのが望ましい。出口スリット5、5'を通過した両光束はチョツパー6により夫々凹面鏡7、7'を経て交互に検知器8に導かれる。

検知器8からは $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の吸収強度に夫々対応した出力が生じ、これらの信号が、第3図に示す如く前置増巾器9、主増巾器10を介してサンプルホールド回路11に導かれる。このサンプルホールド回路11にはチョツパー6の回転と同期させこれらの信号を処理するための同期信号が導かれている。この同期信号は同期信号用ラン

4

プ12と同期信号用検知器13で検出し、その出力を同期信号処理回路14で処理することにより得られる。この同期信号によりサンプルホールド回路11内で処理された $^{12}\text{CO}_2$ の吸収強度に対応する信号は誤差増巾器15を介し主増巾器10に送られてその利得を調整するようになつており、従つて $^{12}\text{CO}_2$ の吸収強度に対応する入力信号が常に一定値となる。従つて、サンプルホールド回路11からの $^{13}\text{CO}_2$ の吸収強度に対応する信号は、それ自体 $^{12}\text{CO}_2$ の吸収強度に対応する信号との比を表わすことになり、フィルター16を介し記録計17に導びかれこれを表示することになる。

このように測定した測定結果の一例は第4図に示されている。第4図はグルコースに $^{13}\text{C}$ をラベルして人体に投与した場合を示すもので、正常人の場合呼気中に投与後直ちに $^{13}\text{CO}_2$ の増加が認められ、肝臓によりグルコースが極めて効果的に代謝されることが示されている(曲線I)が、肝臓機能障害のある人(曲線II、この場合肝硬変)では曲線の立ち上りが鈍く、その減少もグラグラしており、従つて代謝機能が正常に営まれていないことがわかる。

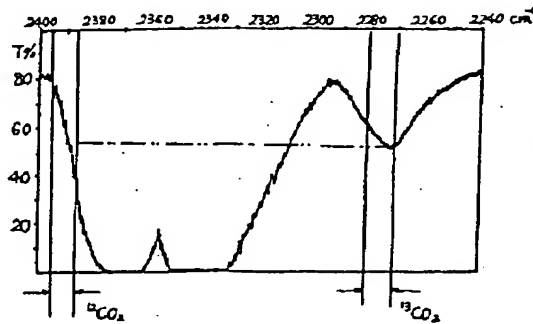
以上の説明で明らかなように、本発明の方法は、自然界存在比の $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ の赤外吸収量が等しくなる波数にて両者の吸収強度を測定し、これを記録するようにしているので、質量分析によるものよりも遥かに容易に生体代謝機能を測定することができるものである。

#### 図面の簡単な説明

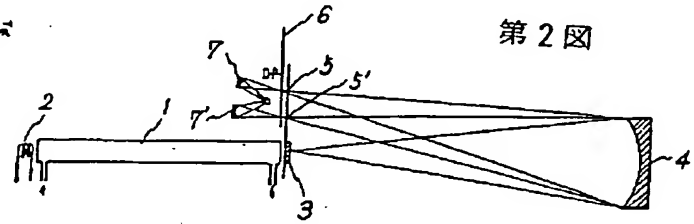
第1図は自然界存在比で $^{13}\text{CO}_2$ と $^{12}\text{CO}_2$ が存在している場合の二酸化炭素の吸収スペクトルを示す図であり、第2図及び第3図は夫々本発明方法を実施するための装置の光学系と電気系を示す図であり、第4図は代謝機能の測定結果の一例を示す図である。

1……吸収セル、2……光源、3……入口スリット、4……凹面回折格子、5、5'……出口スリット、6……チョツパー、7、7'……凹面鏡、8……検知器、9……前置増巾器、10……主増巾器、11……サンプルホールド回路、12……同期信号用ランプ、13……同期信号用検知器、14……同期信号処理回路、15……誤差増巾器、16……フィルター、17……記録計。

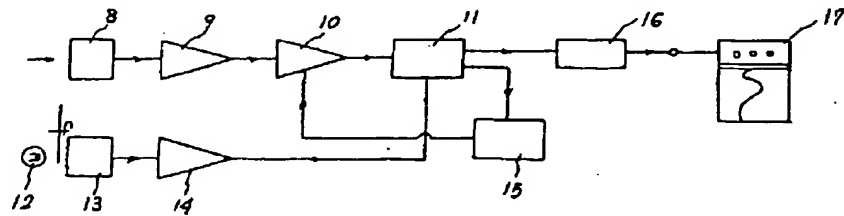
第1図



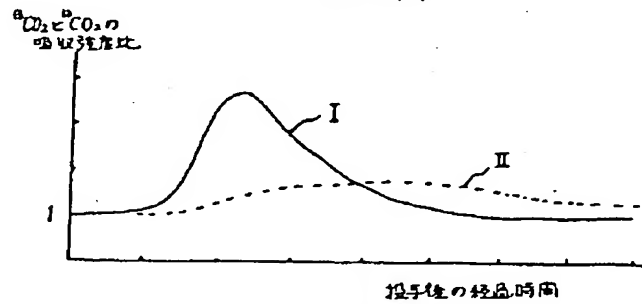
第2図



第3図



第4図



JP, 61-042219 B2

TITLE OF THE INVENTION

Bicarbonate gas analyzing and measuring apparatus

WHAT IS CLAIMED IS;

1. A bicarbonate gas analyzing and measuring apparatus, the gas analyzing apparatus comprising: a sample cell into which a measuring sample is introduced to measure absorption of light from a light source by the sample; a means for dispersing light from the light source that has penetrated through the sample cell; and a detector that detects intensity of dispersed light, wherein

the light that has penetrated through the sample cell is dispersed by the dispersing means into different wavelengths at which absorption of  $^{12}\text{CO}_2$  and  $^{13}\text{CO}_2$  in an infrared wavelength region is equalized, the dispersed light is detected by the detector, and a ratio between  $^{12}\text{CO}_2$  and  $^{13}\text{CO}_2$  in absorption is measured and recorded.

2. The apparatus according to Claim 1, wherein

by introducing a light with a wavelength corresponding to absorption of  $^{12}\text{CO}_2$  and a light with a wavelength corresponding to absorption of  $^{13}\text{CO}_2$  dispersed by the dispersion means into the detector while alternately intermitting the same by a chopper

and thereby controlling an output from the detector owing to the light with a wavelength corresponding to absorption of  $^{12}\text{CO}_2$  to be a fixed value, a temporal change in absorption of  $^{13}\text{CO}_2$  is measured.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to a method for measuring a vital metabolic function with high accuracy by absorption spectrometry, and particularly, to a method for measuring a metabolic function in which a ratio between  $^{13}\text{CO}_2$  and  $^{12}\text{CO}_2$  produced in expiration as a result of in vivo metabolism by administering a compound labeled  $^{13}\text{C}$ , the method for measuring a metabolic function being characterized by measuring absorption intensities of  $^{13}\text{CO}_2$  and  $^{12}\text{CO}_2$  with a natural abundance ratio at a wavenumber where both are equalized in the infrared absorption amount, and recording a ratio thereof.

Conventionally, a compound labeled  $^{14}\text{C}$  being a radioisotope has been used to measure in vivo metabolism of the compound by a scintillation counter, however, owing to handling of the radioisotope and influence on the living body, another measuring method has been demanded. In such circumstances, recently, use of a stable isotope has attracted attention, and a method for measuring a ratio between  $^{13}\text{CO}_2$  and  $^{12}\text{CO}_2$  produced in expiration as a result of in vivo metabolism

by administering a compound labeled  $^{13}\text{C}$  by mass spectroscopy and thus measuring a metabolic function is now being employed, however, owing to drawbacks in the apparatus such as difficulty in handling and maintenance or high cost due to using a vacuum system, there has been a problem such that this method cannot be easily used.

Therefore, an object of the present invention is to solve such problems.

Namely, the present invention aims to measure an in vivo metabolic function by absorption spectrometry, and it provides a method for measuring a metabolic function in which a ratio between  $^{13}\text{CO}_2$  and  $^{12}\text{CO}_2$  produced in expiration as a result of in vivo metabolism by administering a compound labeled  $^{13}\text{C}$ , the method for measuring a metabolic function being characterized by measuring absorption intensities of  $^{13}\text{CO}_2$  and  $^{12}\text{CO}_2$  with a natural abundance ratio at a wavenumber where both are equalized in the infrared absorption amount and recording a ratio thereof.

The reason that the measuring wavenumber has been limited in the present invention is to enable a high-accuracy measurement. Namely, carbon dioxide has absorption in an infrared region, and as shown in Fig. 1,  $^{12}\text{CO}_2$  and  $^{13}\text{CO}_2$  have an absorption band shift of approximately  $60\text{cm}^{-1}$  at central wavenumbers, however, if the measuring wavenumber is selected so as to be  $2340\text{cm}^{-1}$

for  $^{12}\text{CO}_2$ , and  $2270\text{cm}^{-1}$ , for  $^{13}\text{CO}_2$ ,  $^{13}\text{CO}_2$  becomes remarkably small as shown in an absorption spectrum of Fig. 1 when  $^{13}\text{CO}_2$  and  $^{12}\text{CO}_2$  exist at a natural abundance ratio ( $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2 = 1.108\%$ ), so that measurement cannot be carried out with the absorption intensity ratio between  $^{12}\text{CO}_2$  and  $^{13}\text{CO}_2$  as it is. Therefore, according to the present invention, in order to avoid such a problem, the measuring wavenumber is limited to such a wavenumber that  $^{13}\text{CO}_2$  and  $^{12}\text{CO}_2$  are equalized in absorption intensity, for example, a wavelength in the vicinity of  $2270\text{cm}^{-1}$  for  $^{13}\text{CO}_2$ , and for  $^{12}\text{CO}_2$ , in the vicinity of  $2390\text{cm}^{-1}$  and  $668\text{cm}^{-1}$  (unillustrated).

Therefore, in the case of the present invention, the absorption intensity ratio between  $^{13}\text{CO}_2$  and  $^{12}\text{CO}_2$  is 1 unless a compound labeled  $^{13}\text{C}$  is administered, and the absorption intensity ratio that increases as an administered compound is metabolized can be accurately grasped.

Fig. 2 shows an example of an optical system of an apparatus to carry out the method of the present invention, in which a compound labeled  $^{13}\text{C}$  is metabolized in vivo, and metabolized expiration is led into an absorption cell 1. Light from a light source 2 receives absorption of  $^{12}\text{CO}_2$  and  $^{13}\text{CO}_2$  as a result of passing through the absorption cell 1, is made incident into a concave diffraction grating 4 through an entrance slit 3, and is condensed at exit slits 5 and 5'. This wavenumber scanning

can be carried out not by the concave diffraction grating but by use of a plane diffraction grating. It is preferable to set the exit slit position, for example, in the vicinity of  $2270\text{cm}^{-1}$  for  $^{13}\text{CO}_2$ , and for  $^{12}\text{CO}_2$ , in the vicinity of  $2390\text{cm}^{-1}$ , as described above. Both light fluxes that have passed through the exit slits 5 and 5' are alternately led by a chopper 6 to a detector 8 through concave mirrors 7 and 7', respectively.

Outputs respectively corresponding to absorption intensities of  $^{13}\text{CO}_2$  and  $^{12}\text{CO}_2$  are produced by the detector 8, and these signals are led to a sample hold circuit 11 via a pre-amplifier 9 and a main amplifier 10 as shown in Fig. 3. To this sample hold circuit 11, a synchronizing signal for processing these signals in synchronization with a rotation of the chopper 6 has been led. This synchronizing signal can be obtained by detecting the same by a synchronizing signal lamp 12 and a synchronizing signal detector 13 and processing the output by a synchronizing signal processing signal 14. The signal corresponding to adsorption intensity of  $^{12}\text{CO}_2$  processed within the sample hold circuit 11 by this synchronizing signal is sent to the main amplifier 10 via an error amplifier 15 to regulate gain thereof, therefore, an input signal corresponding to the absorption intensity of  $^{12}\text{CO}_2$  always becomes a fixed value. Consequently, the signal corresponding to absorption intensity



of  $^{13}\text{CO}_2$  from the sample hold circuit 11 itself indicates a ratio with respect to the signal corresponding to adsorption intensity of  $^{12}\text{CO}_2$ , and is led to a recorder 17 via a filter 16 so as to display the same.

An example of measurement results measured as such is shown in Fig. 4. Fig. 4 shows a case where glucose is labeled  $^{13}\text{C}$  and is administered into a human body, wherein shown is a fact that, in the case of a normal person, an increase in  $^{13}\text{CO}_2$  is recognized in expiration immediately after the administration, and glucose is considerably effectively metabolized by the liver, while in the case of a patient with impaired hepatic function (curve II, in this case, cirrhosis of the liver), a rise of the curve is slow, and a decline thereof is also sluggish, and it is therefore recognized that the metabolic function is not normally carried out.

As is clear from the foregoing description, according to the method of the present invention, since absorption intensities of  $^{13}\text{CO}_2$  and  $^{12}\text{CO}_2$  with a natural abundance ratio are measured at a wavenumber where both are equalized in the infrared absorption amount and a ratio thereof is recorded, the biological metabolic function can be measured far more easily than by mass spectrometry.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 is a diagram showing a carbon dioxide absorption spectrum when  $^{13}\text{CO}_2$  and  $^{12}\text{CO}_2$  are present at a natural abundance ratio, Fig. 2 and Fig. 3 are diagrams showing an optical system and an electrical system of an apparatus for carrying out the method of the present invention, respectively, and Fig. 4 is a diagram showing an example of measurement results of a metabolic function.

1 ..... Absorption cell, 2 ..... Light source, 3 ..... Entrance slit, 4 ..... Concave diffraction grating, 5, 5' ..... Exit slit, 6 ..... Chopper, 7, 7' ..... Concave mirror, 8 ..... Detector, 9 ..... Pre-amplifier, 10 ..... Main amplifier, 11 ..... Sample hold circuit, 12 ..... Synchronization signal lamp, 13 ..... Synchronization signal detector, 14 ..... Synchronization signal processing circuit, 15 ..... Error amplifier, 16 ..... Filter, and 17 ..... Recorder.

Fig. 1

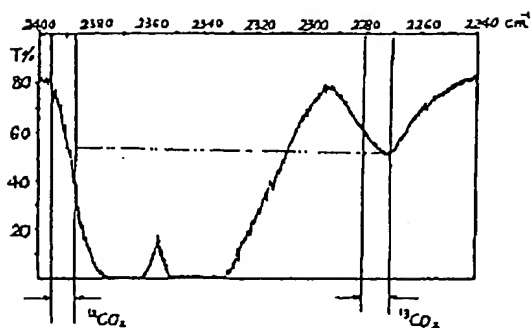


Fig. 2

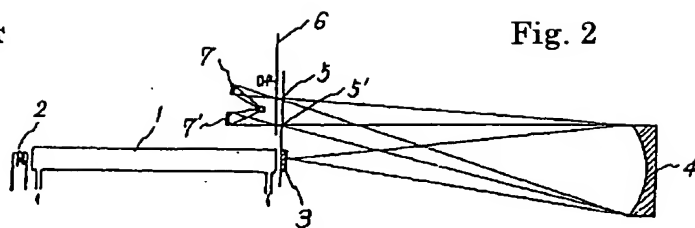


Fig. 3

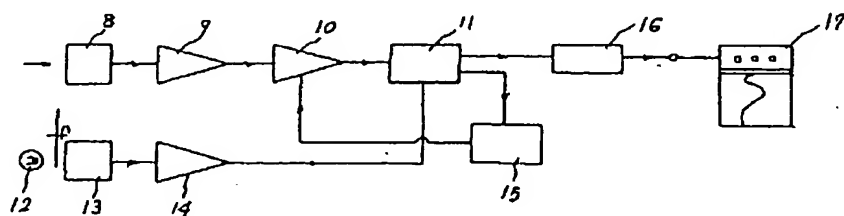
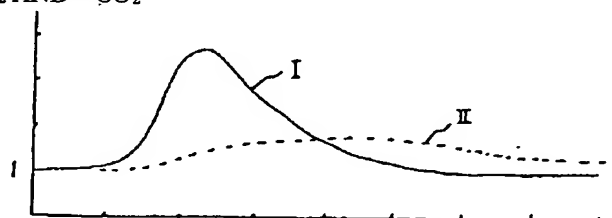


Fig. 4

ABSORPTION INTENSITY RATIO  
BETWEEN  $^{13}\text{CO}_2$  AND  $^{12}\text{CO}_2$



ELAPSED TIME AFTER ADMINISTRATION